

(19)



KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: **1020000067306 A**

(43)Date of publication of application: **15.11.2000**

(21)Application number: **1019990015016**

(71)Applicant: **KOREA INSTITUTE OF SCIENCE  
AND TECHNOLOGY**

(22)Date of filing: **27.04.1999**

(72)Inventor: **CHA, GI SEOK  
HWANG, DONG JIN  
JANG, SA JEONG  
JUN, JE HO  
KIM, CHUNG SEOP  
SEO, JAE HONG**

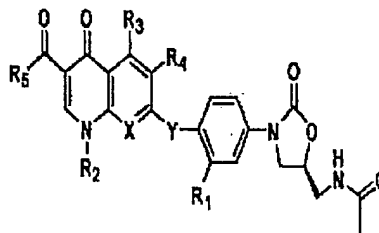
(51)Int. Cl.  
**C07D413/14  
A61K 31/42**

(54) **QUINOLONE SUBSTITUTED OXAZOLIDINONE  
DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THE  
SAME AND THEIR USE AS ANTIBACTERIAL  
AGENT**

(57) Abstract:

PURPOSE: Quinolone substituted oxazolidinone capable of exhibiting an excellent antibacterial activity against resistant bacteria as a characteristic of an oxazolidinone antibacterial agent as well as maintaining a wide range of antibacterial activities of quinolone antibacterial agent, process for producing the same and their use as an antibacterial agent are provided which can be effectively used in the treatment of infectious diseases such as various bacterial infections.

CONSTITUTION: Quinolone substituted oxazolidinone of formula 1 and pharmaceutically acceptable salts thereof, which has strong antibacterial activity against existing betalactam, quinolone, vancomycin as well as having a wide range of antibacterial activities against gram-positive and gram-negative bacteria and Pseudomonas bacteria are described. In formula, R1, R2, R4, R5, X and Y are defined in the description.



COPYRIGHT 2001 KIPO

(19)



KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: **1020000067306 A**

(43)Date of publication of application: **15.11.2000**

(21)Application number: **1019990015016**

(22)Date of filing: **27.04.1999**

(71)Applicant: **KOREA INSTITUTE OF SCIENCE  
AND TECHNOLOGY**

(72)Inventor: **CHA, GI SEOK  
HWANG, DONG JIN  
JANG, SA JEONG  
JUN, JE HO  
KIM, CHUNG SEOP  
SEO, JAE HONG**

(51)Int. Cl.  
**C07D413/14  
A61K 31/42**

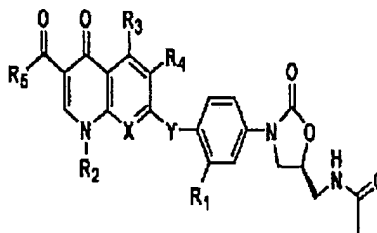
(54) **QUINOLONE SUBSTITUTED OXAZOLIDINONE  
DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THE  
SAME AND THEIR USE AS ANTIBACTERIAL  
AGENT**

(57) Abstract

PURPOSE: Quinolone substituted oxazolidinone capable of exhibiting an excellent antibacterial activity against resistant bacteria as a characteristic of an oxazolidinone antibacterial agent as well as maintaining a wide range of antibacterial activities of quinolone antibacterial agent, process for producing the same and their use as an antibacterial agent are provided which can be effectively used in the treatment of infectious diseases such as various bacterial infections.

CONSTITUTION: Quinolone substituted oxazolidinone of formula 1 and pharmaceutically acceptable salts thereof, which has strong antibacterial activity against existing betalactam, quinolone, vancomycin as well as having a wide range of antibacterial activities against gram-positive and gram-negative bacteria and Pseudomonas bacteria are described. In formula, R1, R2, R4, R5, X and Y are defined in the description.

COPYRIGHT 2001 KIPO



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. <sup>6</sup> C07D 413/14 A61K 31/42		(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2002년 02월 27일 10-0324621 2002년 02월 01일
(21) 출원번호 (22) 출원일자 (73) 특허권자 (72) 발명자	10-1999-0015016 1999년 04월 27일 한국과학기술연구원 서울 성북구 하월곡2동 39-1 김충섭 경기도 성남시 분당구 구미동 75우방빌라 105동 103호 서재홍 서울특별시 성북구 하월곡동 39-1호 독신로 38호 전제호 서울특별시 성동구 금호동 4가 1573동 2반 장사정 서울특별시 동작구 상도 4동 242-9 황동진 서울특별시 송파구 신천동 17-2시영아파트 74동 402호 차기석 서울특별시 강남구 일원동 한산아파트 104동 807호 박장원	(65) 공개번호 (43) 공개일자	특2000-0067306 2000년 11월 15일
(74) 대리인	박장원		

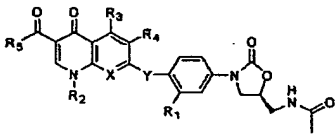
심사관 : 백경업

(54) 퀴놀론이 치환된 옥사졸리딘은 유도체 및 그의 제조 방법과 항균제로서의 용도

요약

다음 화학식 1을 갖는, 퀴놀론이 치환된 옥사졸리딘은 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

화학식 1



또한, 그의 제조 방법 및 이를 함유하는 항균제 조성물을 제공한다.

## 발명의 상세한 설명

### 발명의 목적

#### 발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 새로운 퀴놀론이 치환된 옥사졸리딘은 유도체 및 그의 제조 방법과 항균제로서의 용도에 관한 것이다. 좀더 구체적으로, 본 발명은 그람양성균이나 그람음성균과 녹농균은 물론이고 다약제 내성균에 대해서도 광범위하게 항균력을 나타내는, 신규한 퀴놀론이 치환된 옥사졸리딘은의 광학 활성 또는 라세믹 유도체 및 그의 염, 이들의 제조방법과 인간과 동물의 박테리아 감염증 치료제로 사용될 수 있는 항균제로서의 용도에 관한 것이다.

항균력이 있는 옥사졸리딘은 유도체는 E.I. Du Pont de Nemours and Company에 의해 1984년 처음 보고된(EP 127,902) 이후에, Du Pont사(USP 4,461,773; 4,705,799; 5,254,577; EP 184,170; 311,090; 312,000; 316,594; 352,781; *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 1673; 1990, 33, 2569; 1992, 35, 1156; *Tetrahedron*, 1989, 45, 1323), Upjohn사(WO 93/09103; 93/23384; 94/13649; 95/07271; 95/25016; 96/13502; 96/23788; 96/15130; 97/10223; 97/19089; 97/21708; 97/37980; 98/54161; 99/02525; EP 359,418; USP 5,264,510; *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 5255; 1996, 61, 6470; *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 673; 1998, 41, 3727; 1998, 41, 5144), Bayer사(EP 693,491; 694,543; 694,544; 738,726; 789,025; 789,026; USP 5,529,998) 및 Zeneca사(WO 97/14690; 97/30995; 98/01447) 등에 의해서 다양한 유도체들이 보고되어져 왔다. 이들 옥사졸리딘은 유도체들의 항균 기전은 기존 항균제와 전혀 다른 것으로 보고되고 있으며(*Antimicrob. Agents Chemother.*, 1988, 32, 150; 1988, 32, 580; 1988, 32, 1218; 1997, 41, 2132; 1998, 42, 721), 이러한 새로운 항균 기전을 통해 MRSA(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), MRSE(methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*), QRSA(quinolone-resistant *Staphylococcus aureus*), VRE(vancomycin-resistant *Enterococci*), MDRTB(multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*)와 같이 기존 항균제에 내성을 갖는 균주들에 대해서도 높은 항균력을 보이는 특징을 갖고 있다고 알려져 있다. 그러나, 이와 같이 내성 균주들에 대해 높은 항균력을 나타내긴 하지만, 옥사졸리딘은 유도체들은 그람양성균에만 항균력을 나타내는 단점을 가지고 있다.

한편, 퀴놀론계 항균제는 베타락탐계 항생제와 더불어 우수한 항균 효과를 갖고 있는 것으로 알려져 있는데, 그람양성균은 물론 그람음성균에도 강력한 항균 효과를 나타내는 특징을 갖는다. 하지만, 퀴놀론계 항균제도 QRSA와 같은 내성 균주의 출현으로 계속적으로 새로운 구조의 유도체에 대한 연구가 진행되고 있는 상황이다.

#### 발명이 이루고자하는 기술적 과제

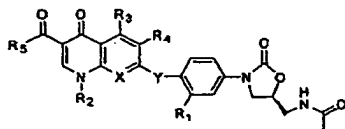
이에 따라, 본 발명은 퀴놀론과 옥사졸리딘을 화학적으로 결합시킨 새로운 화합물을 합성하여 그람 양성균과 음성균, 녹농균은 물론이고 다약제 내성균에도 항균력을 나타낼 수 있는 새로운 항균제를 개발하고자 하는 것이다.

즉, 공지 옥사졸리딘은 유도체 중에서 강한 항균력을 나타내는 화합물과 퀴놀론 항균제가 공통으로 가지고 있는 치환기를 연결 고리로 하여 연결하거나 또는 적합한 스페이스(spacer)로 연결하는 방법을 통해, 퀴놀론 항균제의 광범위한 항균력을 유지하면서 옥사졸리딘은 항균제의 특성이 내성균에 대한 활성도 함께 나타내는, 퀴놀론이 치환된 옥사졸리딘은 유도체의 신규 화합물을 합성하는 데, 본 발명의 목적이 있다.

#### 발명의 구성 및 작용

본 발명은 다음 화학식 1을 갖는, 퀴놀론이 치환된 옥사졸리딘은 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하는데:

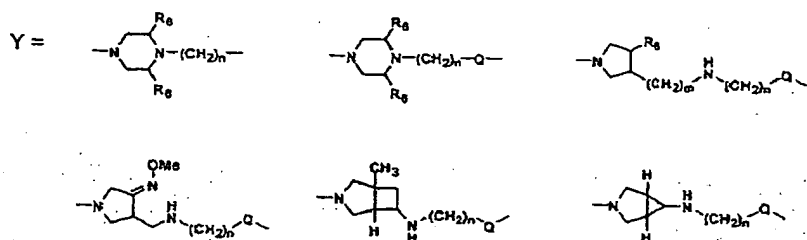
#### 화학식 1



상기 식 중에서,

R<sub>1</sub>은 수소 또는 불소이며; R<sub>2</sub>는 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, t-부틸, 사이클로프로필, 2-플루오로사이클로프로필, 2-플루오로페닐, 4-플루오로페닐 또는 2,4-디플루오로페닐이거나, R<sub>2</sub>와 X가 함께 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC-의 옥사진환을 형성하는 치환기이며; R<sub>3</sub>는 수소, 아미노 또는 메틸기이며; R<sub>4</sub>는 수소 또는 불소이며; R<sub>5</sub>는 하이드록시, 아미노, N-메틸아미노, N,N-디메틸아미노, N-(2-하이드록시에틸)아미노, N-(2-하이드록시-1-메틸에틸)아미노 또는 N-모르폴리노이며; X는 질소, CH, CF, CCl, CCN, CCH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>, COCH<sub>2</sub>F 또는 COCHF<sub>2</sub>이거나, X와 R<sub>2</sub>가 함께 옥사진환, 즉, -COCH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-의 옥사진환을 형성

하는 치환기이며; Y는 다음 식 중에서 선택된 것인데:



여기서, 옥사졸리딘과 퀴놀론핵 사이의 Y 치환기의 연결은 치환기들의 좌우 치환 위치의 표시 방향과 일치하고; Q는 -CO-, -CH<sub>2</sub>-, -CHOH-, -CH(OCH<sub>3</sub>)-, -C(=NOH)- 또는 -C=N-OCH<sub>3</sub>- 이며; R<sub>6</sub>는 수소 또는 메틸기이며; n과 m은 각각 0, 1 또는 2이다.

이러한 본 발명의 화합물 중에서 Y가 피페라진환으로서 1,4 위치의 질소에 치환되어 연결된 유도체들은, 이미 공지되어 있는 대부분의 항균성 옥사졸리딘 화합물처럼 그람 양성균에만 강력한 항균력을 보여주었다. 그러나, Y를 연결 고리로 하는데, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Q (여기서, n과 Q는 상기한 바와 같음)과 같은 스페이서(spacer)를 포함하며, 퀴놀론 항균제에 치환되어 있는 5 또는 6환의 유리 아민기와 옥사졸리딘 그룹이 연결된 화합물의 경우에는, 퀴놀론 항균제의 특징인 그람 양성균, 그람 음성균, 녹농균에 대한 광범위한 항균력과 옥사졸리딘은 유도체의 특징인 베타락탐, 퀴놀론, 벤토마이신 등의 내성균들에 대한 강력한 항균력을 함께 보여주었다. 그러므로, 상기 화학식 1을 갖는 본 발명의 신규한 옥사졸리딘은 유도체는, 연결되는 Y 치환기에 따라, 기존의 옥사졸리딘은 항균제처럼 그람 양성균과 이들의 내성균에 대한 감염증 치료제로 사용될 수 있음은 물론이고, 그람 음성균과 녹농균 등의 광범위한 각종 세균들의 감염증 치료제로도 또한 사용할 수 있다.

좀더 구체적으로, 본 발명에서 그람 양성균과 이들의 다약제 내성균에도 강한 항균력을 나타내는 바람직한 화합물로는, 상기 화학식 1에서 Y가 1,4-치환되는 피페라진환인 화합물 및 그의 염을 들 수 있으며, 가장 바람직한 화합물로는, R<sub>1</sub>이 불소이며, R<sub>2</sub>는 사이클로프로필 또는 2,4-디플루오로페닐이거나, R<sub>2</sub>와 X가 함께 옥사진환, 즉, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC-의 옥사진환을 형성하는 치환기이며, R<sub>3</sub>는 수소, R<sub>4</sub>는 불소, R<sub>5</sub>는 하이드록시나 N-(2-하이드록시에틸)아미노기이고, X는 질소나 CH이거나, X와 R<sub>2</sub>가 함께 -COCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-의 옥사진환을 형성하는 치환기이며, Y는 피페라진의 1,4 위치의 두 개의 질소에 결합되어있는 화합물 및 이들의 염을 들 수 있다.

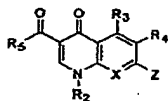
또한, 본 발명에서 그람 양성균, 음성균, 녹농균은 물론이고, 기존의 베타락탐, 퀴놀론, 벤토마이신 등의 다약제 내성균을 포함하여 광범위한 항균력을 갖는 바람직한 화합물로는, 상기 화학식 1에서 Y 중의 Q가 -CO- 또는 CHOH인 화합물 및 그의 염을 들 수 있으며, 가장 바람직한 화합물로는, R<sub>1</sub>이 수소 또는 불소이며, R<sub>2</sub>는 사이클로프로필 또는 2,4-디플루오로페닐이거나, R<sub>2</sub>와 X가 함께 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC-의 옥사진환을 형성하는 치환기이며, R<sub>3</sub>는 수소이며, R<sub>4</sub>는 불소이고, X는 질소나 CH이거나, 또한 X와 R<sub>2</sub>가 -COCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-로 옥사진환을 이루며, R<sub>5</sub>는 하이드록시기이고, Y 치환기의 Q는 -CO- 또는 -CHOH- 이고, n과 m은 1인 화합물을 들 수 있다. 또한, Q에 치환되어 있는 5 또는 6 환의 디아민 화합물로는, 피페라진, 3-아미노메틸피롤리딘, 4-아미노메틸-3-메톡시아미노피롤리딘, 바이사이클릭 디아민으로는 [1 $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ ]-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산, [1 $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$ ]-6-아미노-1-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄 등을 들 수 있다.

한편, 상기 화학식 1 화합물의 옥사졸리딘환의 5 위치에서의 광학 활성은 칸-인골드-프렐로그 규칙에 의해서 (S)-구조를 가진 광학활성 화합물이 (R)-구조의 화합물보다 더욱 강한 항균력을 나타내고 있으므로 본 발명에서는 옥사졸리딘환이 (S)-구조를 갖는 유도체가 항균제로서 더욱 바람직하다.

본 발명에 따르는 상기 화학식 1의 화합물은 염기 또는 산과의 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있으며, 본 발명에는 이들 염도 포함된다. 상기 화학식 1 화합물의 약제학적으로 허용되는 염에는 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리 금속염, 칼슘염, 마그네슘염 등의 알칼리토류 금속염 등의 무기염; 약제학적으로 허용되는 아민을 사용한 암모늄염, 트리메틸아민염, 피리딘염, N,N-디메틸에탄올아민염 등의 유기아민과의 염; 상기 화학식 1의 화합물에 존재하는 아민과 염을 형성할 수 있는 산부가염, 예를들면, 염산염, 브롬화수소염, 황산염, 인산염 등과 같은 무기산부가염, 또는 포름산, 아세트산, 주석산(tartaric acid), 시트르산, 2-히드록시펜탄다이옥산, 메틸설포산, 락트산, 씨크닉산, 벤젠설폰산 등과 같은 유기산 부가염이 포함된다.

본 발명은 또한 상기 화학식 1의 신규한 옥사졸리딘은 유도체들의 제조 방법을 제공한다. 본 발명에 의하면 상기 화학식 1의 퀴놀론이 치환된 옥사졸리딘은 유도체와 그의 염은 다음 화학식 2의 화합물과 다음 화학식 3의 화합물을 반응시켜 제조할 수 있는데:

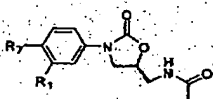
화학식 2



상기 식 중에서,

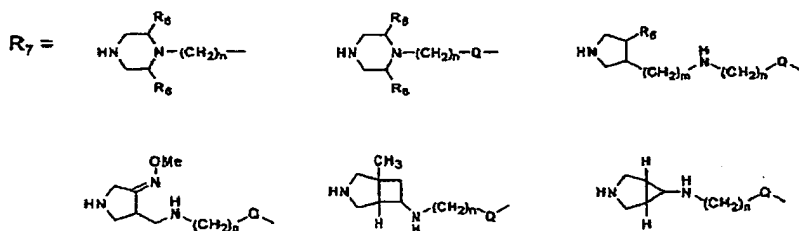
Z는 불소 또는 염소이며; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, X는 화학식 1에서 상기한 바와 같으며;

화학식 3



상기 식 중에서,

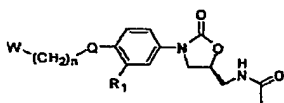
R<sub>1</sub>은 수소 또는 불소이며; R<sub>7</sub>은 다음 식 중에서 선택된 것인데:



여기서, Q, R<sub>6</sub>, n, m은 상기 화학식 1에서 전술한 바와 같다.

또한, 본 발명의 상기 화학식 1의 퀴놀론이 치환된 옥사졸리딘은 유도체는 다음 화학식 4의 화합물과 다음 화학식 5의 화합물을 반응시켜 제조할 수도 있는데:

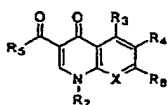
화학식 4



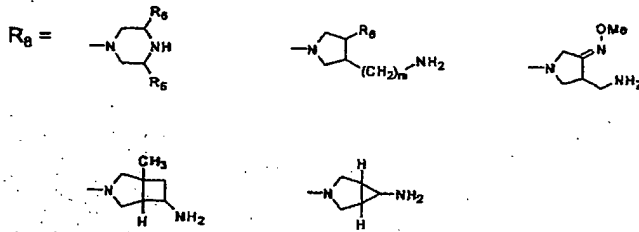
상기 식 중에서,

R<sub>1</sub>, Q, n은 상기 화학식 1에서 전술한 바와 같으며; W는 브롬, 염소 또는 메실, p-플루오로벤질기이고;

화학식 5



상기 식 중에서,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $X$ 는 상기한 바와 같으며;  $R_6$ 은 다음 식 중에서 선택된 것인데:



여기서,  $R_6$ 는 수소 또는 메틸기이며;  $m$ 은 0, 1 또는 2이며, 단, 이 방법에 따르면, 상기 화학식 1 중에서  $Q$ 를 포함하는 화합물만이 생성된다. 이  $R_6$ 의 아민들 중 키랄성이 존재하는 아민은 고유한 입체 구조를 가질 수 있다.

또한, 상기 화학식 1에서  $Q$ 가  $-CH_2OH$ -인 화합물은  $-CO-$  화합물을 금속 촉매 하에서 수소 환원하여 제조할 수도 있다.

본 발명의 제조 방법에서 상기 화학식 2의 화합물은 퀴놀론 항균제를 합성하는 중간체로서 공지의 물질로서 그의 제조 방법 또한 공지된 바이며, 상기 화학식 3에서  $Y$ 가 1,4 위치에서 결합된 피페라진환인 화합물은 문헌 [*J. Med. Chem.*, 1996, 39, 673]에 개시된 방법으로 제조할 수 있다. 또한, 상기 화학식 3의 화합물은 문헌 [*J. Med. Chem.*, 1989, 32, 1673; 1990, 33, 2569; 1996, 39, 673; *Tetrahedron*, 1989, 45(5), 1323]에 기술되어있는 방법이나 이들 방법을 기준으로 변형시킨 방법에 따라 합성한 상기 화학식 4의 화합물에 화학식 5의  $R_6$  치환기인 아민의 2급 아미노기를 적합한 보호기로 보호한 아민과 반응시켜서도 용이하게 제조할 수 있다. 상기 화학식 5의 화합물은 퀴놀론 항균제의 제조 방법에서 상기 화학식 2와 상기한 바와 같이 나타낸  $R_6$ 의 아민을 반응시켜 얻을 수 있다.

이상과 같은 본 발명의 제조 방법에서는, 용매로서 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 메탄올, 에탄올, 아세트니트릴과 같은 극성이 큰 유기용매나 이들 용매들과 물의 혼합 용매를 사용할 수 있다. 또한, 염기로서는 피리딘, 트리에틸아민, 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU) 등의 유기 아민을 사용하거나, 탄산칼륨, 탄산나트륨 등의 무기 알칼리를 사용할 수 있다.

본 발명의 제조 방법에서 반응 온도 및 시간은 사용하는 용매 등과 같은 반응 조건에 따라 달라지는데, 통상적으로 반응 온도는 상온에서부터 80 °C까지이며, 반응 시간은 약 5-12 시간 정도가 된다.

상기 화학식 1을 갖는 본 발명의 옥사졸리딘은 유도체들은 일반적으로 비극성 유기 용매나 물에 대한 용해도가 좋지 못하므로 반응물을 물에 가하여 분리하거나, 비극성 유기 용매에 가하여 고체를 얻고, 극성 유기 용매로 재결정하거나 또는 컬럼 크로마토그래피에 의해서 분리 정제할 수 있다.

한편, 본 발명은 상기 화학식 1의 퀴놀론이 치환된 옥사졸리딘 유도체 및 그의 약리학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로 함유하는 항균제 조성물을 제공한다. 전술한 바와 같이, 본 발명의 퀴놀론이 치환된 신규 옥사졸리딘은 유도체는 다양한 그람양성균과 그람음성균, 녹농균에는 물론이고, 기존 항균제의 내성균에도 강력한 항균 효과를 나타낼 뿐만 아니라, 몇몇 유도체의 경우에는 각종 그람양성균 및 베타락탐 및 퀴놀론 항균제에 대한 내성을 가진 포도상구균 등에도 강한 항균력을 보여주므로 임상적으로 각종 박테리아 감염증의 치료제로서, 경구 또는 주사제로 유용하게 사용할 수 있다.

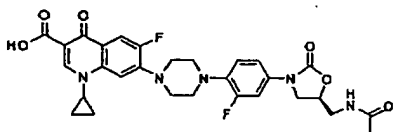
본 발명의 화학식 1의 화합물 및 그의 염을 활성 성분으로 하여 인간과 각종 박테리아 감염에 의한 질병의 예방 및 치료 목적으로 임상에서 매우 유용하게 사용할 수 있는 항균제 조성물은 통상적으로 사용하는 부형제와 함께 배합하여 약제학 분야에서 사용하는 제제, 예를 들면 정제, 캡슐제, 트로키제, 현탁제, 액제 등의 경구용 제제, 주사용 용액 또는 현탁제로서의 주사용 제제 또는, 좌제, 연고제, 크림제 등의 국소용 제제로 제형화할 수 있다. 바람직하게는, 경구용 정제, 정맥 주사 또는 근육 주사제로 제형화시키는 것이 적합하다. 주사제의 수소 이온 완충제로는 리신, 아르기닌, N-메틸글루카민, 시트르산나트륨, 중조, 트리스도메르소포스페이트 등을 사용할 수 있다.

본 발명은 다음 실시예를 통해 더욱 상세히 설명될 수 있으나, 이들은 본 발명을 예시하고자 하는 것일 뿐이지 본 발명이 이에 국한되는 것은 아니다.

#### 제조예

##### 실시예 1

7-[4-(4-[(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일]-2-플루오로페닐)피페라진노)-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카복실산:



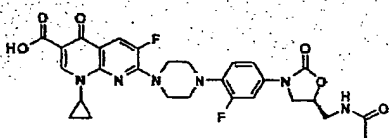
N1-[(5S)-3-(3-플루오로-4-피페라진노페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸란-5-일]메틸}아세트아미드 염산염 [*J. Med. Chem.*, 1996, 39, 673] 1.0 g (2.68 mmol)과 1-시클로프로필-6-플루오로-7-클로로-4-옥소-1,4-디하

이드로-3-퀴놀린카르복실산 [*Liebigs Ann. Chem.*, 1987, 29] 1.51 g (5.36 mmol)을 DMSO 27 mL에 가하고 DBU 0.84 mL (5.62 mmol)를 적가한 후, 135-140 °C의 온도에서 10 시간 교반하였다. 용매를 감압증류로 제거한 후 남은 유상 잔여물에 메틸알콜 200 mL를 가한 후, 상온에서 1 시간 교반하였다. 석출된 고체를 여과 건조한 후 컬럼 크로마토그래피(아세트니트릴 : 물 = 10 : 1)에 의해 정제하여 원하는 화합물 0.35 g(수율: 22%)을 얻었다.

mp 235-237 °C(dec.); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.25 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.10 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 8.8 Hz, J' = 6.6 Hz, 1H), 3.50 (bs, 4H), 3.41 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.22 (bs, 4H), 1.84 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.20 (d, J = 1.7 Hz, 2H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3314(w), 1752(s), 1654(m), 1628(s), 1516(s), 1668(s), 1380(m), 1330(m), 1224(s).

#### 실시예 2

7-[4-[(4-[(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일]-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산

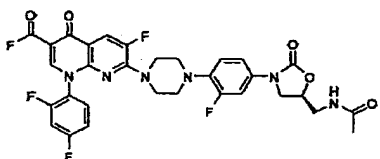


N1-[(5S)-3-(3-플루오로-4-피페라지노페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸란-5-일]메틸]아세트아미드 염산염 [*J. Med. Chem.*, 1996, 39, 673] 7.17 g (19.23 mmol)과 1-시클로프로필-6-플루오로-7-클로로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산 [*Liebigs Ann. Chem.*, 1987, 29] 5.49 g (19.42 mmol)을 DMF 100 mL에 현탁시키고, DBU 6.3 mL (42.13 mmol)를 천천히 적가한 후, 상온에서 15 시간 교반하여 반응시킨다. 반응액을 메틸아세테이트 200 mL에 현탁시킨 후 30 분간 교반하고 석출된 고체를 여과 건조하여 미황색 고체 2.04 g(수율: 91%)을 얻었다.

mp 245-247 °C(dec.); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.24 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 14.9 Hz, J' = 2.2 Hz, 1H), 7.21-7.08 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 5H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.40 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.18 (bs, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.22 (dd, J = 13.1 Hz, J' = 7.1 Hz, 2H), 1.11 (m, 2H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3380(w), 1734(s), 1680(m), 1632(s), 1518(s), 1476(s), 1442(s), 1230(m).

#### 실시예 3

7-[4-[(4-[(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일]-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산



N1-[(5S)-3-(3-플루오로-4-피페라지노페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸란-5-일]메틸]아세트아미드 염산염 [*J. Med. Chem.*, 1996, 39, 673] 0.39 g (1.06 mmol)과 1-(2,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-7-클로로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산 [*J. Med. Chem.*, 1996, 29, 2363] 0.38 g (1.07 mmol)을 DMF 4 mL에 현탁액화하고, 온도를 0 °C로 낮춘 후, DBU 0.33 mL (2.21 mmol)를 천천히 적가하였다. 반응물을 상온에서 19 시간 교반한 후, 디에틸에테르 15 mL에 서서히 가하여 생성된 고형 잔류물을 분리한 다음, 클로로포름(5 mL), 메틸아세테이트(5 mL), 디에틸에테르(10 mL)의 혼합 용매를 가하여 2 시간 교반한 후, 석출된 고체를 여과 건조하였다. 클로로포름과 메틸알콜(2:1)로 재결정하여 원하는 화합물 0.49 g(수율: 71%)을 얻었다.

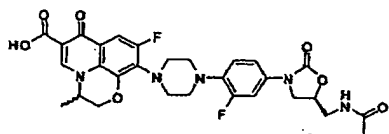
mp 228-390 °C(dec.); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.87 (s, 1H), 8.23 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 7.83 (dt, J = 6.0 Hz, J' = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 2.3 Hz, J' = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 13.4 Hz, J' = 2.3 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.07 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.78-3.61 (m, 5H), 3.29 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.00 (m, 4H), 1.82 (s, 3H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3448(w), 1762(m), 1630(s), 1518(s), 1446(s), 1376(m), 1238(m).

#### 실시예 4

10-[4-[(4-[(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일]-2-플루오로페닐)피페라지노]-9-플루



오로-3-메틸-7-옥소-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]퀴놀린-6-카르복실산

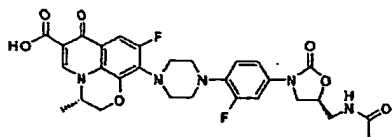


N1-[(5S)-3-(3-플루오로-4-피페라지노페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸란-5-일]메틸아세트아미드 염산염. [J. Med. Chem., 1996, 39, 673] 0.213 g(0.57 mmol)과 (±)-9,10-디플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]퀴놀린-6-카르복실산 [Chem. pharm. Bull., 1984, 32, 4907] 0.321 g(1.14 mmol)을 DMSO 6 mL에 가하고 DBU 0.19 mL(1.22 mmol)를 적가한 후 95-100 °C에서 15 시간 교반하였다. 용매를 감압으로 제거한 후, 남은 유상 잔류물에 메틸알콜 20 mL를 가한 다음, 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 석출된 고체를 컬럼 크로마토그래피(아세토니트릴 : 물 = 10 : 1)에 의해 정제하여 원하는 화합물 0.184 g(수율: 39%)을 얻었다.

mp 248-250 °C (dec.); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.97(s, 1H), 8.24(t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.62(d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.51(dd, J = 14.9 Hz, J' = 2.2 Hz, 1H), 7.22-7.14(m, 2H), 4.94(m, 1H), 4.71(m, 1H), 4.61(d, J = 1.06 Hz, 1H), 4.40(d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.10(t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.71(dd, J' = 9.0 Hz, J' = 6.4 Hz, 1H), 3.47(d, J = 4.3 Hz, 4H), 3.41(t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.12(d, J = 4.3 Hz, 4H), 1.84(s, 3H), 1.47(d, J = 6.6 Hz, 3H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3298(w), 1744(s), 1720(s), 1654(m), 1622(s), 1518(s), 1460(s), 1412(m), 1292(m), 1232(s).

#### 실시예 5

(3S)-10-[4-{4-[(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일]-2-플루오로페닐}피페라지노]-9-플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]퀴놀린-6-카르복실산

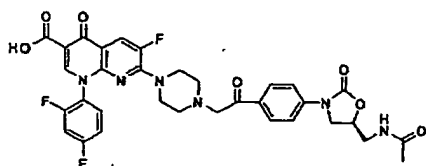


상기 실시예 4에서와 같은 방법으로 (-)-9,10-디플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]퀴놀린-6-카르복실산 [J. Med. Chem., 1989, 30, 2283]을 사용하여 원하는 화합물(수율: 40%)을 얻었다.

mp 248-250 °C(dec.); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.98(s, 1H), 8.23(t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.62(d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.50(dd, J = 14.8 Hz, J' = 2.2 Hz, 1H), 7.22-7.11(m, 2H), 4.93(m, 1H), 4.71(m, 1H), 4.61(d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.40(d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.09(t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.71(dd, J = 8.9 Hz, J' = 6.5 Hz, 1H), 3.46(d, J = 4.6 Hz, 4H), 3.41(t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.12(d, J = 4.4 Hz, 4H), 1.84(s, 3H), 1.47(d, J = 6.6 Hz, 3H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3480(w), 1724(s), 1690(s), 1624(m), 1520(s), 1470(s), 1378(s), 1132(m), 1054(m).

#### 실시예 6

7-[4{2-[(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일]페닐}-2-옥소에틸]피페라지노]-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산



1-(2,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-옥소-7-피페라지노-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산 [J. Med. Chem., 1986, 29, 2363] 256 mg(0.633 mmol)과 N1-[(5S)-3-[4-(2-브로모아세틸)페닐]-2-옥소-1,3-옥사졸란-5-일]메틸아세트아미드 [J. Med. Chem., 1990, 33, 2569] 250 mg(0.704 mmol)을 DMF 4 mL에 가하고 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 183.7 mg(1.329 mmol)을 가한 후에 40 °C에서 6 시간 교반하여 반응시켰다. 이 반응액을 40 mL의 물에 가하고 1N 염산을 사용하여 pH를 5-6으로 조정하였다. 생성된 고체를 여과, 건조한 후에 컬럼 크로마토그래피(클로로포름 : 메탄올 = 4 : 1)에 의해 정제하여 원하는 화합물 180 mg(수율: 42%)을 얻었다.

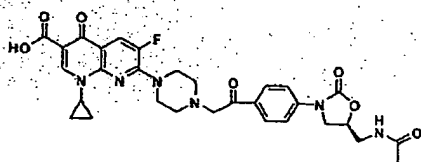
mp 135-137 °C (dec.); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+MeOH-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ 8.60 (s, 1H), 8.05(d, J = 14.4 Hz, 1H), 7.90(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62(m, 1H), 7.55(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35(q, J = 7.1 Hz, 1H), 7.05(m, 1H), 4.75(m, 1H), 4.05(t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.80(t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.65(s, 4H), 3.055(s, 2H), 2.45(s, 4H), 1.95(s, 3H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3450(br), 3070(m), 2938(m), 1762(s), 1763(s), 1518(m).

상기 화합물의 메탄설폰산염 합성: 상기한 바와 같은 방법으로 얻어진 화합물 110 mg(0.16 mmol)을 메탄올 10 mL에 용해시키고 메탄설폰산 0.053 mL(0.81 mmol)을 적가한 후, 상온에서 30 분간 교반하였다. 반응물을 디에틸에테르 50 mL에 가한 뒤 생성되는 고체를 여과건조하여 백색 고체상으로 원하는 화합물 102 mg(수율: 82%)을 얻었다.

mp 173-174 °C(dec.); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.95 (s, 1H), 8.30(d, J = 14.4 Hz, 1H), 8.25(t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05(d, J = 8.0, 2H), 7.82(q, J = 7.5 Hz, 1H), 7.75(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60(dt, J = 7.5 Hz, J' = 1.3 Hz, 1H), 7.35(dt, J = 7.5 Hz, J' = 1.3 Hz, 1H), 5.05(s, 2H), 4.80(m, 1H), 4.20(t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.80(t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.75(s, 4H), 3.55(s, 2H), 3.45(s, 4H), 2.30(s, 3H), 1.80(s, 3H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3450(m), 3070(m), 2940(m), 1762(s), 1643(s), 1452(s), 1221(m), 977(m).

#### 실시예 7

7-[4{2-[(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}페닐)-2-옥소에틸]피페라지노-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카복실산



1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-피페라지노-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카복실산[*Leibigs Ann. Chem.*, 1987, 29]을 사용하여 상기 실시예 6에서와 같은 방법에 의해 얻어진 고체를 DMF로 재결정하여 순수한 목적 화합물(수율: 24%)을 얻었다.

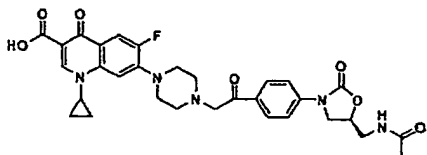
mp 182-185 °C(dec.); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.25(t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.05(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65(d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.74(m, 1H), 4.20(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.75(s, 4H), 1.80(s, 3H), 1.2(m, 2H), 1.05(m, 2H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3446(br), 3067(w), 1771(w), 1741(w), 1641(s), 1487(s), 1452(s), 1222(s), 1053(m), 565(w).

상기 화합물의 메탄설폰산염 합성: 상기한 바와 같은 방법으로 얻어진 화합물을 사용하고, 상기 실시예 6의 메탄설폰산염 합성 방법을 이용하여 원하는 화합물(수율: 87%)을 얻었다.

mp 208-210 °C(dec.); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.69(s, 1H), 8.25(t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.05(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.78(d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.10(bs, 2H), 4.80(m, 1H), 4.20(t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.55-3.90(m, 6H), 3.30(bs, 4H), 2.30(s, 3H), 1.25(m, 2H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3057(br), 2947(w), 1751(s), 1646(s), 1447(s), 1227(s), 1053(m), 978(m), 784(w).

#### 실시예 8

7-[4{2-[(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}페닐)-2-옥소에틸]피페라지노-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카복실산



1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(1-피페라지닐)-3-퀴놀린카복실산[U.S. Pat. 4,670,444 (1983)]을 사용하여 실시예 6에서와 같은 방법에 의해 백색 고체상의 원하는 화합물(수율: 90%)을 얻었다.

mp 208-209 °C(dec.); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.65(s, 1H), 8.25(t, J = 7.0 Hz, 1H), 8.07(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.90(d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.69(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.58(d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.07(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.90(d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.69(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.58(d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.75(t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.95(s, 2H), 3.81(m, 2H), 3.45(t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.35(bs, 4H), 2.75(bs, 4H), 1.82(s, 3H), 1.32(m, 2H), 1.19(m, 2H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3500(br), 3326(w), 1771(s), 1740(s), 1641(s).

상기 화합물의 염산염 합성: 메탄올 50 mL에 아세틸클로라이드 0.5 mL를 조심스럽게 가한 후 15 분간 상온에서 교반하였다. 이 용액에 상기 방법에 의하여 얻어진 화합물 1.2 g(1.98 mmol)을 가하고 상온에서 약 30 분간 교반하였다. 반응액을 에틸아세테이트 500 mL에 가한 뒤 생성된 고체를 여과하고 디에틸에테르로 세척후 건조하여 원하는 화합물 1.2 g(수율: 94%)을 얻었다.

mp 190-193 °C(dec.); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 10.90(bs, 1H), 8.69(s, 1H), 8.30(t, J = 5.6

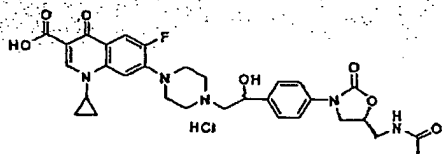
Hz, 1H), 8.05(d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.99(d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 7.79(d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.65(d,  $J = 7$  Hz, 1H), 5.20(bs, 2H), 4.79(m, 1H), 4.20(t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.30-3.95(m, 8H), 1.80(s, 3H), 1.35(m, 2H), 1.20(m, 2H); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2857(w), 1771(s), 1726(m), 1512(s), 1227(s), 1048(m), 978(m).

상기 화합물의 메탄설폰산염 합성: 상기한 바와 같은 방법으로 얻어진 화합물을 사용하고, 상기 실시예 6의 메탄설폰산염 합성 방법을 이용하여 원하는 화합물(수율: 95%)을 얻었다.

mp 139-141  $^{\circ}\text{C}$  (dec.);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  10.45(bs, 1H), 8.69(s, 1H), 8.29(t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 8.06(d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.98(d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 7.80(d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.65(d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 4.80(m, 1H), 4.20(t,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 4.00-3.80(m, 6H), 3.80-3.60(bs, 4H), 3.60-3.30(m, 1H), 2.32(s, 3H), 1.82(s, 3H), 1.35(m, 2H); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3500(br), 3326(w), 3077(w), 1771(w), 1641(s), 1616(m).

#### 실시예 9

7-[4-[2-[(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일]페닐]-2-하이드록시에틸]피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카복실산 염산염

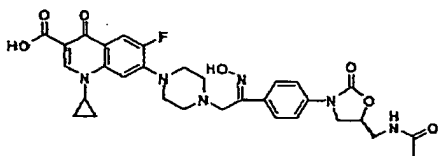


7-[4-[2-[(4S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일]페닐]-2-옥소에틸]피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카복실산 [실시예 8] 0.100 g(0.165 mmol)을 메탄올 200 mL에 현탁시키고 1N 염산 0.4 mL를 천천히 가하여 고체가 모두 용해한 후, Pd/C 0.03 g을 가하고 수소 기류하의 상압, 상온 조건에서 24 시간 동안 반응시켰다. 촉매를 셀라이트(Celite)를 사용하여 여과하고 여액을 감압 농축하여 미색 고체 0.107 g(수율: 100%)을 얻었다.

mp 206-208  $^{\circ}\text{C}$  (dec.);  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  10.58(bs, 1H), 8.70(s, 1H), 8.28(t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 7.99(d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 7.63(d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.58(d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.46(d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.32(bs, 1H), 5.21(m, 1H), 4.74(m, 1H), 4.13(t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.92-3.74(m, 8H), 3.42-3.28(m, 6H), 1.83(s, 3H), 1.34(m, 2H); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3246(w), 3067(w), 2594(w), 1740(s), 1628(s), 1490(s).

#### 실시예 10

7-[4-[2-[(4S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일]페닐]-2-하이드록시에틸]피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카복실산



1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카복실산 [U.S. Pat. 4,670,444 (1983)] 55 mg(0.166 mmol)과  $\text{K}_2\text{CO}_3$  60 mg(0.434 mmol)을 아세트니트릴 25 mL에 현탁시킨 후 N1-[(5S)-3-[4-(2-브로모-1-하이드록시에틸)페닐]-2-옥소-1,3-옥사졸란-5-일]메틸]아세트아미드 [실시예 19] 80 mg(0.216 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 24 시간 상온 교반 반응 후 생성된 고체를 여과 건조하여 미색 고체상의 원하는 화합물 81 mg(수율: 80%)을 얻었다.

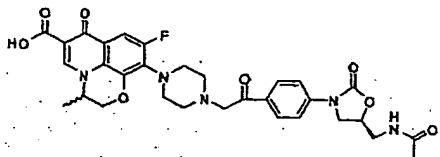
mp 193-195  $^{\circ}\text{C}$  (dec.);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  11.03(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.25(t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.89(d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 7.75(d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.57-7.53(m, 3H), 4.74(m, 1H), 4.15(t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.79-3.74(m, 2H), 3.44-3.41(m, 3H), 3.26(bs, 4H), 2.62(bs, 4H), 1.83(s, 3H), 1.29(m, 2H), 1.16(m, 2H); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3288(m), 3081(w), 2834(w), 1738(s), 1632(s), 1632(s), 1512(m), 1460(m).

상기 화합물의 염산염 합성: 상기한 바와 같은 방법으로 얻어진 화합물을 사용하여 실시예 8의 염산염 합성 방법을 이용하여 원하는 화합물(수율: 70%)을 얻었다.

mp 188-191  $^{\circ}\text{C}$  (dec.);  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.68 (s, 1H), 8.31(t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 7.97(d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 7.76(d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.65(d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.59(d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.76(m, 1H), 4.47(bs, 2H), 4.17(t,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 3.89-3.67(m, 10H), 3.43(m, 2H), 1.84(s, 3H), 1.32(m, 2H), 1.29(m, 2H); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3396(w), 3067(w), 2856(w), 1744(s), 1628(s), 1490(m), 1459(m).

실시예 11

10-[4-[2-(4-[(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일]페닐)-2-옥소에틸]피페라지노]-9-플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]퀴놀린-6-카르복실산



9-플루오로-3-메틸-7-옥소-10-피페라지노-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]퀴놀린-6-카르복실산[U.S. Pat. 4,382,892 (1982)]을 사용하여 실시예 6에서와 같은 방법에 의해 화합물(수율: 85%)을 얻었다.

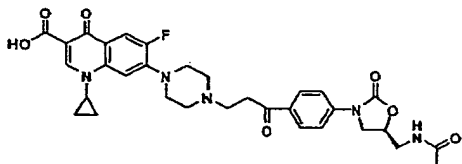
mp 117 - 120 °C(dec.); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.96(s, 1H), 8.25(t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.07(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.68(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58(d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.91(m, 1H), 4.77(m, 1H), 4.57(d, J = 10.52 Hz, 1H), 4.37(d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.19(t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.87(s, 2H), 3.81(dd, J = 9.2 Hz, J' = 6.5 Hz, 1H), 3.44(t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.29(bs, 4H), 2.66(bs, 4H), 1.83(s, 3H), 1.44(d, J = 6.6 Hz, 3H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3452(w), 3057(w), 1748(s), 1682(s), 1618(s), 1456(s), 1228(m).

상기 화합물의 염산염 합성: 상기한 바와 같은 방법으로 얻어진 화합물을 사용하여 실시예 8의 염산염 합성 방법을 이용하여 원하는 화합물(수율: 67%)을 얻었다.

mp 120 - 123 °C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 9.01(s, 1H), 8.33(t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.05(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.78(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.65(d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 4.95(m, 1H), 4.78(m, 1H), 4.62(d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.42(d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.21(t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.85(dd, J = 9.2 Hz, J' = 6.5 Hz, 1H), 3.72-3.61(m, 6H), 3.45(m, 2H), 3.39(m, 2H), 1.83(s, 3H), 1.47(d, J = 6.9 Hz, 3H); IR (KBr, w cm<sup>-1</sup>) 3374(m), 2936(m), 1752(s), 1687(s), 1604(s), 1520(s), 1448(s), 1220(w).

실시예 12

7-[4-[3-(4-[(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일]페닐)-3-옥소프로필]피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산



1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(1-피페라지닐)-3-퀴놀린카르복실산 [U.S. Pat. 4,670,444 (1983)]과 N1-[(5S)-3-[4-(3-브로모프로파노일)페닐]-2-옥소-1,5-옥사졸란-5-일]메틸아세트아미드[실시예 20]를 사용하여 실시예 6에서와 같은 방법에 의해 순수한 목적 화합물(수율: 19%)을 얻었다.

mp 159-160 °C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.65(s, 1H), 8.29(t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.05(d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.88(d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.68(d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.52(d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.75(m, 1H), 4.18(t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.80(m, 2H), 3.45(t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.30(bs, 4H), 3.20(t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.78(t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.65(bs, 4H), 1.85(s, 3H), 1.30(d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.15(bs, 2H); IR (KBr cm<sup>-1</sup>) 3280(m), 1736(s), 1628(s), 1418(m), 1332(m).

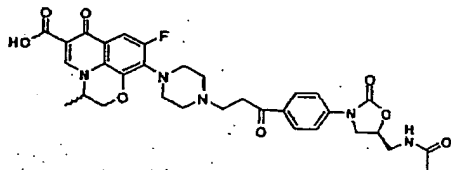
상기 화합물의 염산염 합성: 상기한 바와 같은 방법으로 얻어진 화합물을 사용하여 실시예 8의 염산염 합성 방법을 이용하여 원하는 화합물(수율: 50 %)을 얻었다.

mp 190-192 °C(dec.); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.70(s, 1H), 8.29(t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.08(d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.00(d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.75(d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.65(d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.80(m, 1H), 4.20(t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.80-3.65(m, 5H), 3.60-3.30(m, 4H), 1.85(s, 3H), 1.40-1.34(bs, 2H), 1.25-1.15(bs, 2H); IR (KBr cm<sup>-1</sup>) 3390, 1746.0, 1630.0, 1468.0, 1404.0.

실시예 13

10-[4-[3-(4-[(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일]페닐)-3-옥소프로필]피페라지노]-

9-플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]-6-퀴놀린카르복실산



9-플루오로-3-메틸-7-옥소-10-피페라지노-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]퀴놀린-6-카르복실산 [U.S. Pat. 4,382,892 (1982)]과 N1-[(5S)-3-[4-(3-브로모프로파노일)페닐]-2-옥소-1,5-옥사졸란-5-일]메틸아세트아미드[실시예 20]를 사용하여 실시예 6에서와 같은 방법에 의해 순수한 목적 화합물(수율: 65%)을 얻었다.

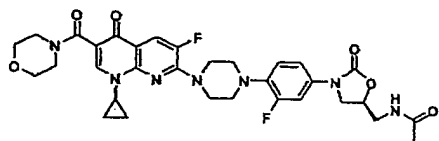
mp 156-157 °C(dec.); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.98(s, 1H), 8.27(t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.05(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.70(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.60(d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.92(m, 1H), 4.78(m, 1H), 4.58(d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.38(d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.19(t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.80(dd, J = 9.6 Hz, 1H), 3.42(t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.20-3.42(m, 6H), 2.70-2.90(bs, 2H), 2.45-2.70(bs, 4H), 1.82(s, 3H), 1.45 (d, J = 7.8 Hz, 3H); IR (KBr cm<sup>-1</sup>) 3398(s), 1746(m), 1668(m), 1632(m).

상기 화합물의 염산염 합성: 상기된 방법으로 얻어진 화합물을 사용하여 실시예 8의 염산염 합성 방법을 이용하여 원하는 화합물(수율: 78%)을 얻었다.

mp 195-198 °C (dec.); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 11.20(bs, 1H), 9.00(s, 1H), 8.30(t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.10(d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.75(d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.65(d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.95(m, 1H), 4.78(m, 1H), 4.60(d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.45(d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.20(t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.80(dd, J = 10.9 Hz, J' = 9.6 Hz, 1H), 3.80-3.40(m, 8H), 3.45(t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.40-3.10(bs, 4H), 1.82(s, 3H), 1.50(d, J = 7.8 Hz, 3H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3398(s), 1746(m), 1668(m), 1620(m).

#### 실시예 14

N1-[(5S)-3-(4-{4-[8-시클로프로필-3-플루오로-6-(모르폴리노카르보닐)-5-옥소-5,8-디하이드로[1,8]나프티리딘-2-일]피페라지노}-3-플루오로페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸란-5-일]메틸아세트아미드

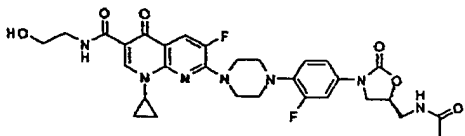


N1-[(5S)-3-(3-플루오로-4-피페라지노페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸란-5-일]메틸아세트아미드 염산염 [J. Med. Chem., 1996, 39, 673] 0.334 g(0.993 mmol)과 8-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-3-(모르폴리노카르보닐)-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-4-온[실시예 25]을 아세트ونی트릴 10 mL에 현탁시키고 무수 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0.432 g(3.13 mmol)을 가한 후 60 °C에서 12 시간 반응시켰다. 반응 혼합물을 여과하여 얻은 고체를 클로로포름-메탄올(3:1) 혼합 용매에 현탁후 녹지 않은 고체를 여과하여 제거하였다. 여액을 농축하여 잔사에 아세트ونی트릴을 가하여 교반후 불용물을 제거하고 여액을 디이소프로필에테르에 가하여 생성되는 고체를 여과건조하여 원하는 화합물 0.220 g(수율: 36%)을 얻었다.

mp 110-120 °C (dec.); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.26(t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.96(d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.54(dd, J = 13.7 Hz, J' = 2.3 Hz, 1H), 7.22-7.09(m, 2H), 4.70(m, 1H), 4.10(t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.95(bs, 4H), 3.70(dd, J = 9.3 Hz, J' = 6.6 Hz, 1H), 3.70-3.50(bs, 7H), 3.45(d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.25(bs, 2H), 3.20-3.10(bs, 4H), 1.85(s, 3H), 1.20-1.10(bs, 2H), 1.10-0.90(bs, 2H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3097(w), 2867(w), 1760(m), 1646(s), 1586(m), 1536(m), 1482(m), 1392(m), 1332(m), 1282(m), 1237(m), 1208(m).

#### 실시예 15

N3-(2-하이드록시에틸)-7-[4-(4-{(5S)-5-[(아세트아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일]-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복시아미드

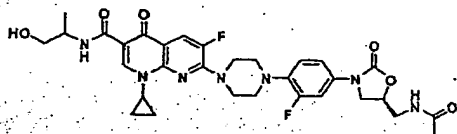


N3-(2-하이드록시에틸)-7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복시아미드 [실시예 23]를 사용하여 실시예 14에서와 같은 방법에 의해 목적 화합물(수율: 30%)을 얻었다.

mp 196-199 °C (dec.); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 9.96(t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.60(s, 1H), 8.25(t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.05(d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.51(dd, J = 13.7 Hz, J' = 2.3 Hz, 1H), 7.21-7.09(m, 2H), 4.75(m, 1H), 4.10(t; J = 9.0 Hz, 1H), 3.95(bs, 4H), 3.70(m, 2H), 3.50(m, 2H), 3.40(m, 4H), 3.18(m, 4H), 1.80(s, 3H), 1.20(m, 2H), 1.05(m, 2H); IR (KBr cm<sup>-1</sup>) 3406(b), 1756(s), 1671(s), 1636(s), 1571(s), 1462(s), 1437(s), 1362(m), 1232(s), 819(m).

**실시예 16**

N3-(2-하이드록시-1-메틸에틸)-7-[4-(4-[(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일]-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복시아미드

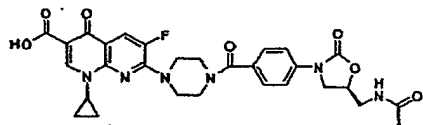


N3-(2-하이드록시-1-메틸에틸)-7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복시아미드 [실시예 24]를 사용하여 실시예 14와 같은 방법에 의해 원하는 화합물 (수율: 35%)을 얻었다.

mp 195-198 °C (dec.); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 9.90(d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.60(s, 1H), 8.30(t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.02(d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.52(dd, J = 13.7 Hz, J' = 2.3 Hz, 1H), 7.22-7.09(m, 2H), 5.00-4.80(bs, 1H), 4.70(m, 1H), 4.10(t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.05-3.95(bs, 4H), 1.82(s, 3H), 1.30-1.10(m, 5H), 1.05-0.95(m, 2H); IR (KBr cm<sup>-1</sup>) 3256(b), 1766(m), 1666(s), 1631(m), 1556(m), 1437(s), 1387(s), 1222(m).

**실시예 17**

7-[4-(4-[(5S)-5-[(아세토아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일]-2-벤조일)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산

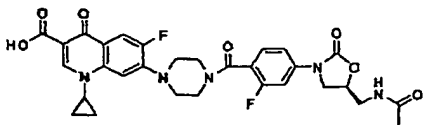


질소 기류 하에서 4-[(5S)-5-[(아세토아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일]벤조산[실시예 21] 0.100 g(0.36 mmol)을 메틸렌클로라이드 10 mL에 용해시키고 DMF 0.2 mL와 트리에틸아민 0.067 mL(0.85 mmol)를 가한 후, 0 °C에서 피바로일클로라이드 0.047 mL(0.38 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응물을 40 분간 교반한 뒤 산수수물을 분리하지 않고 1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-피페라지노-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산[Liebig's Ann. Chem., 1987, 29] 0.119 g(0.36 mmol)을 소량의 DMF에 용해하여 서서히 가하였다. 30분간 0 °C에서 교반한 후 2시간 동안 상온에서 반응시켰다. 반응액을 얼음물에 가하고 0.5N HCl 용액으로 pH를 6-7까지 조절하여 생성된 고체를 여과하고 아세토니트릴로 재결정하여 목적 화합물 0.156 g(수율: 73%)을 얻었다.

mp 252-253 °C(dec.); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.62(s, 1H), 8.26(t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.12(d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.64(d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.53(d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.74(m, 1H), 4.16(t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.96(bs, 4H), 3.81-3.63(m, 5H), 3.43(t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.84(s, 3H), 1.24-1.19(m, 2H), 1.10-1.04(m, 2H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3495(br), 3067(w), 1756(s), 1730(s), 1636(s), 1272(s), 1013(m), 741(w).

**실시예 18**

7-[4-(4-[(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일]-2-플루오로벤조일)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산



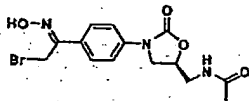
4-[(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일]-2-플루오로벤조산[실시예 22]과 1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(1-피페라지닐-3-퀴놀린카르복실산)[U.S. Pat. 4,670,444 (1983)]을 사용하여 실시예 17과 같은 방법에 의해 원하는 화합물(수율: 78%)을 얻었다.

mp 254-256 °C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 15.17 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28 (m, 1H); 7.94(d, J

= 13.1 Hz, 1H), 7.61-7.41(m, 4H), 4.77(m, 1H), 4.17(t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.89(bs, 2H), 3.80-3.77(m, 2H), 3.50(bs, 2H), 3.45-3.42(m, 6H), 1.84(s, 3H), 1.33(m, 2H), 1.18(m, 2H); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3346(m), 2907(w), 1736(s), 1631(s), 1472(s), 1237(m), 1018(m), 839(w).

**실시예 19**

N1-((5S)-3-[4-(2-브로모-1-히드록시이미노에틸)페닐]-2-옥소-1,3-옥사졸란-5-일)메틸)-아세트아미드

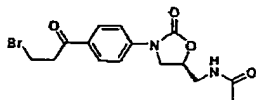


N1-((5S)-3-[4-(2-브로모아세틸)페닐]-2-옥소-1,3-옥사졸란-5-일)메틸)-아세트아미드 [*J. Med. Chem.*, 1990, 33, 2569] 1.035 g (2.92 mmol)을 메탄올 100 mL에 녹인 후 하이드록실아민 염산염 0.606 g (8.72 mmol)을 가한 후 상온에서 교반시켰다. 4시간후부터 고체가 석출되어 현탁액이 되었다. 18 시간 후 석출된 고체를 여과 건조하여 흰색 고체 0.230 g을 얻었다. 여과액은 감압 증류한 후 아세토니트릴에서 재결정하여 미색 고체 0.44 g을 얻었다(총수율: 62%).

mp 203-204 °C (dec.);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  12.01(s, 1H), 8.24(t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 7.74(d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.60(d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.73(m, 1H), 4.55(s, 2H), 4.15(t,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 3.77(dd,  $J = 9.1$  Hz,  $J' = 6.6$  Hz, 1H), 3.43(t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 1.83(s, 3H); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3314(w), 3116(w), 2969(w), 2852(w), 1720(s), 1654(m).

**실시예 20**

N1-((5S)-3-[4-(3-브로모프로파노일)페닐]-2-옥소-1,5-옥사졸란-5-일)메틸)-아세트아미드

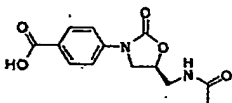


질소 기류 하에서 (S)-N-[(3-페닐-2-옥소-5-메틸옥사졸리디닐)메틸]-아세트아미드 [*J. Med. Chem.*, 1989, 32, 1673] 0.920 g (3.93 mmol)을 디에틸설파이드 15 mL에 가하고 3-브로모프로피오닐클로라이드 1.59 g (9.30 mmol)을 가한 후 교반하면서 승화법으로 정제한 순수한 알루미늄클로라이드 1.30 g (9.75 mmol)을 넣고 약 2 시간 동안 환류, 교반 반응시켰다. 2 시간 뒤 반응물을 서서히 실온으로 냉각한 후 격렬하게 교반하면서 얼음물에 가하고 메틸렌클로라이드로 추출하였다. 유기층을 증류수와 소금물로 씻어준 뒤 무수 황산마그네슘으로 건조하고 용매를 감압 제거한 뒤 잔사에 디에틸에테르를 가하여 석출된 흰색 고체를 에탄올로 재결정하여 순수한 목적 화합물 0.400 g(수율: 28%)을 얻었다.

mp 156-160 °C (dec.);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.25(t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 8.10(d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.70(d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.78(m, 1H), 4.20(t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.75-3.85(m, 3H), 3.65(t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.45(t,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 1.85(s, 3H); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3286(b), 3096(w), 1746(s), 1678(s).

**실시예 21**

4-((5S)-5-((아세트아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)벤조산

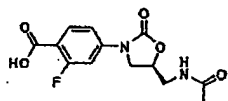


(5S)-N-[(3-(4-메틸페닐)-2-옥소-5-옥사졸리디닐)-메틸]-아세트아미드(*J. Med. Chem.*, 1989, 32, 1673) 1.0 g (4.03 mmol)을 아세트산 10 mL와 아세트산 무수물 2.9 mL에 가하고 중크롬산나트륨이수화물 2.9 g (9.80 mmol)을 물 8.7 mL와 아세트산 2.2 mL에 녹인 용액을 10-15 °C에서 서서히 가하였다. 같은 온도에서 2 시간 교반 반응시킨후, 온도를 120 °C로 상승시켜 4 시간 동안 교반하였다. 반응물을 상온으로 냉각시킨 후 얼음물에 가하고 생성된 고체를 여과한 뒤 포화 탄산수소나트륨 수용액에 현탁시켜 불용물을 여과 제거하였다. 여액을 10N HCl로 산성화하여 생성된 고체를 여과 건조하여 목적 화합물 0.235 g(수율: 21%)을 얻었다.

mp 252-254 °C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.25 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 7.97(d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.67(d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.76(m, 1H), 4.17(t, 1H), 3.80(dd,  $J = 9.3$  Hz,  $J' = 9.3$  Hz, 1H), 3.43(m, 2H), 1.83(s, 3H); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3346(m), 2897(w), 1766(s), 1696(s), 1611(s), 1128(m), 1053(m), 854(m).

**실시예 22**

4-[(5S)-5-[(아세틸아미노)에틸-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일]-2-플루오로벤조산

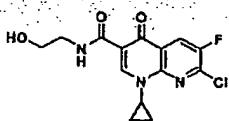


(5S)-N-[(3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-2-옥소-5-옥사졸리디닐)-에틸]아세트아미노 [J. Med. Chem., 1992, 35, 1556]를 사용하여 실시예 21과 같은 방법에 의해 목적화합물(수율: 25%)을 얻었다.

mp 261-262 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 8.25(t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.91(t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.56(d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.42(d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.76(m, 1H), 4.16(t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.78(dd, J = 9.0 Hz, J' = 9.3 Hz, 1H), 3.43(m, 2H), 1.83(s, 3H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3336(m), 2877(w), 1761(s), 1711(s), 1626(m), 1411(m), 1277(m), 879(w).

#### 실시예 23

N3-(2-하이드록시에틸)-7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복시아미드

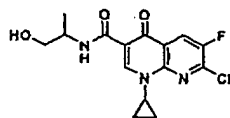


얼음 배스에서 우수 메틸렌클로라이드 5 mL에 1-사이클로프로필-6-플루오로-7-클로로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산(Liebigs Ann. Chem., 1987, 29) 0.303 g(1.073 mmol)과 트리에틸아민 0.49 mL(3.540 mmol)을 넣고 에틸클로로포메이트 0.104 mL(1.084 mmol)을 서서히 첨가하였다. 반응물을 2 시간 교반한후 에탄올아민 염산염 0.105 g(1.080 mmol)을 가하고 3 시간 교반 반응시켰다. 반응액에 1-2 mL의 중류수를 가한 뒤 불용의 고체를 여과하고 메틸렌클로라이드층을 물로 2 번 세척한 후에 용매를 제거하여 목적 화합물 0.195 g(수율: 55.8%)을 얻었다.

mp 222-225 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 9.90(bs, 1H), 8.90(s, 1H), 8.43(d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.85(m, 2H), 3.75(m, 1H), 3.65(m, 2H), 3.20(t, J = 5.1 Hz, 1H), 1.35(m, 2H), 1.10(m, 2H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3445.5(s), 3276.0(m), 3066.7(w), 1676.0(s), 1611.2(m), 1556.4(s), 1491.6(s), 1416.8(s), 1347.0(m), 1267.3(s), 1048.0(m).

#### 실시예 24

N3-(2-하이드록시-1-메틸에틸)-7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복시아미드

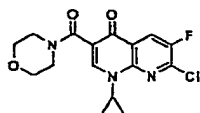


1-메틸-2-하이드록시에탄올아민을 사용하여 실시예 23과 같은 방법에 의해 목적 화합물(수율: 60%)을 얻었다.

mp 205-206 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 9.80(d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.90(s, 1H), 8.41(d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.25(m, 1H), 3.60-3.80(m, 3H), 3.45(bs, 1H), 1.25-1.40(m, 2H), 1.32(d, J = 8.3 Hz, 3H), 1.05-1.15(m, 2H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3600(br), 3475.4(m), 3296.0(m), 3096.6(m), 2947.0(w), 1696.0(s), 1656.4(m), 1606.2(m), 1057.9(m).

#### 실시예 25

7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-3-(모르폴리노카보닐)-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-4-온



모르폴린을 사용하여 실시예 23과 같은 방법에 의해 목적 화합물(수율: 80%)을 얻었다.

mp 195-198 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.40(d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 3.70-3.85(m, 6H), 3.65(m, 1H), 3.40(bs, 2H), 1.30-1.35(m, 2H), 1.05-1.15(m, 2H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3066.7(w), 2937.1(w), 2867.3(w), 1651.1(st), 1491.6(m), 1461.8(m), 1267.3(m), 1097.8(m), 788.8(m).



시험예

전술한 바와 같이 제조된, 본 발명의 화학식 1을 갖는 퀴놀론이 치환된 옥사졸리디논의 신규한 유도체의 항균력을 입증하기 위하여, 비교 약물로서 퀴놀론 항균제인 시플로프록사신(CPX) 및 옥사졸리디논 항균제인 리네졸리드(LZD)를 사용하여 통상의 시험관내 항균 활성 측정법에 의하여 각 시험 균주에 대한 개개 화합물의 균발육 최소 억제 농도(MIC, mg/mL)를 측정하였다. 측정 결과는 다음 표 1a와 1b에 나타내었다.

[표 1a]

본 발명 화합물의 균에 대한 최소 억제 농도(mg/mL)

균주명	CPX	LZD	화합물의 실시예 No.									
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	
St. pyogens 308A	1	1	0.1	0.25	0.5	0.12	0.25	2	1	0.25	0.25	
St. facium MD8b	0.2 5	1	0.25	0.25	4	0.25	0.25	4	2	1	1	
St. faecalis 15041D	1	2	0.25	0.25	4	0.25	0.25	4	2	1	1	
Stap. epidermidis 178	>32	1	0.25	0.25	1	0.25	0.25	4	1	0.5	0.5	
Stap. aureus 285	0.5	1	0.25	0.25	1	0.26	0.5	0.5	2	0.5	0.5	
Stap. aureus JMQR1	>32	1	0.25	0.25	2	0.25	0.5	8	2	1	0.5	
E.coli DC2	0.0 6	16	>32	16	>32	>32	16	0.12	1	0.12	1	
Pseudo. aeruginosa 9027	0.5	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	1	0.5	32	
Enter. cloacae P99	0.0 1	>32	>32	>32	>32	>32	>32	0.03	0.06	0.03	8	

[표 1b]

균주명	CPX	LZD	화합물의 실시예 No.								
			10	11	12	13	14	15	16	17	
St. pyogens 308A	1	1	2	1	1	4	1	16	8	4	
St. facium MD8b	0.25	1	8	4	4	4	2	>32	16	16	
St. faecalis 15041D	1	2	16	4	4	8	2	>32	>32	>32	
Stap. epidermidis 178	>32	1	4	4	4	4	2	>32	1	1	
Stap. aureus 285	0.5	1	8	4	1	8	2	>32	2	1	
Stap. aureus JMQR1	>32	1	16	4	8	8	2	>32	8	8	
E.coli Dc2	0.06	16	2	0.05	0.01	0.01	>32	>32	>32	>32	
Pseudo. aeruginosa 9027	0.5	>32	4	4	4	4	>32	>32	>32	>32	
Entero. cloacae P99	0.01	>32	4	0.25	0.03	0.25	>32	>32	>32	>32	

상기 표 1a와 1b에 나타난 결과로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화학식 1의 화합물들은 그람양성균이나 내성균, 또는 음성균과 녹농균에도 강한 활성을 나타내며, 특히 실시예 1, 2, 4, 5 화합물은 LZD보다 4 배 정도의 강한 활성을 나타내고 있으며, 실시예 7, 8, 12 화합물은 그람양성균은 물론이고 음성균이나 녹농균에도 강한 활성을 보여주고 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 퀴놀론 항균제인 CPX의 내성균에도 강력한 활성을 나타내고 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 임상적으로 유용한 항균제로 사용될 수 있음을 알 수 있다.

발명의 효과

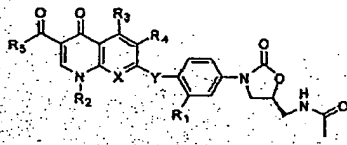
이상과 같이, 본 발명의 화학식 1을 갖는 퀴놀론이 치환된 옥사졸리디논의 유도체는 그람양성균과 그람 음성균, 녹농균 등에 대한 광범위한 항균력을 가질 뿐만 아니라, 기존의 베타락탐, 퀴놀론, 뮌코마이신 등의 내성균에 대해서도 강한 항균력을 가지므로, 광범위한 각종 세균들의 감염증을 치료하는 데 매우 효과적으로 사용할 수 있다.

(57) 청구의 범위

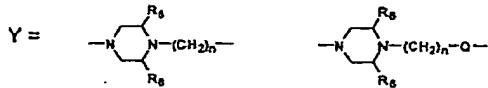
청구항 1

다음 화학식 1을 갖는, 퀴놀론 치환된 옥사졸리딘은 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염:

화학식 1



식 중, R<sub>1</sub>이 수소 또는 불소이며; R<sub>2</sub>가 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, t-부틸, 사이클로프로필, 2-플루오로사이클로프로필, 2-플루오로페닐, 4-플루오로페닐 또는 2,4-디플루오로페닐이거나, R<sub>2</sub>와 X가 함께 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC-의 옥사진환을 형성하는 치환기이며; R<sub>3</sub>가 수소, 아미노 또는 메틸기이며; R<sub>4</sub>가 수소 또는 불소이며; R<sub>5</sub>가 하이드록시, 아미노, N-메틸아미노, N,N-디메틸아미노, N-(2-하이드록시에틸)아미노, N-(2-하이드록시-1-메틸에틸)아미노 또는 N-모르폴리노이며; X가 질소, CH, CF, CCl, CCN, CCH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>, COCH<sub>2</sub>F 또는 COCHF<sub>2</sub>이거나, X와 R<sub>2</sub>가 함께 -COCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-의 옥사진환을 형성하는 치환기이며; Y는 다음 식 중에서 선택된 것이며,



여기서, 옥사졸리딘은과 퀴놀론핵 사이의 Y 치환기의 연결은 치환기들의 좌우 치환 위치의 표시 방향과 일치하고; Q는 -CO-, -CH<sub>2</sub>-, -CHOH-, -CHOCH<sub>3</sub>-, -C=NOH- 또는 -C=NOCH<sub>3</sub>- 이며; R<sub>6</sub>는 수소 또는 메틸기이며; n은 0, 1 또는 2임.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1 항에 있어서, Q가 -CO- 또는 -CHOH-로 이루어진, 퀴놀론 치환된 옥사졸리딘은 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

7-[4-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산,

7-[4-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산,

7-[4-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산,

10-[4-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)-2-플루오로페닐)피페라지노]-9-플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]퀴놀린-6-카르복실산,

(3S)-10-[4-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)-2-플루오로페닐)피페라지노]-9-플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]퀴놀린-6-카르복실산,

7-[4-(2-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)페닐)-2-옥소에틸)피페라지노]-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산,

7-[4-(2-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)-2-옥소에틸)피페라지노)-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산,

7-[4-(2-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)페닐)-2-옥소에틸)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산,

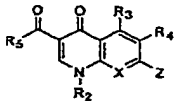
7-[4-(2-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)페닐)-2-하이드록시에틸)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산,

노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산 염산염,  
 7-[4-[2-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}페닐)-2-하이드록시이미노에틸]피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산,  
 10-[4-[2-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}페닐)-2-옥소에틸]피페라지노]-9-플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]-퀴놀린-6-카르복실산,  
 7-[4-[3-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}페닐)-3-옥소프로필]피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산,  
 10-[4-[3-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}페닐)-3-옥소프로필]피페라지노]-9-플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]-6-퀴놀린카르복실산,  
 N1-[(5S)-3-(4-[4-[8-사이클로프로필-3-플루오로-6-(모르폴리노카르보닐)-5-옥소-5,8-디하이드로[1,8]나프티리딘-2-일]피페라지노]-3-플루오로페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸란-5-일]메틸]아세트아미드,  
 N3-(2-하이드록시에틸)-7-[4-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복시아미드,  
 N3-(2-하이드록시에틸-1-메틸에틸)-7-[4-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복시아미드,  
 7-[4-(4-{(5S)-5-[(아세토아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}-2-벤조일)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산, 및  
 7-[4-(4-{(5S)-5-[(아세토아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}-2-플루오로벤조일)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산으로 이루어진 군 중에서 선택된, 퀴놀린 치환된 옥사졸리딘은 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 5

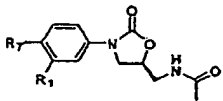
다음 화학식 2의 화합물:

#### 화학식 2

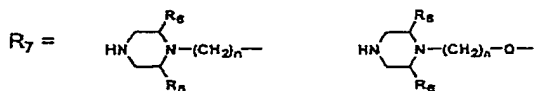


식 중, Z가 불소 또는 염소이며; R<sub>2</sub>가 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, t-부틸, 사이클로프로필, 2-플루오로사이클로프로필, 2-플루오로페닐, 4-플루오로페닐 또는 2,4-디플루오로페닐이거나, R<sub>2</sub>와 X가 함께 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC-의 옥사진환을 형성하는 치환기이며; R<sub>3</sub>가 수소, 아미노 또는 메틸기이며; R<sub>4</sub>가 수소 또는 불소이며; R<sub>5</sub>가 하이드록시, 아미노, N-메틸아미노, N,N-디메틸아미노, N-(2-하이드록시에틸)아미노, N-(2-하이드록시-1-메틸에틸)아미노 또는 N-모르폴리노이며; X는 질소, CH, CF, CCl, CCN, CCH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>, COCH<sub>2</sub>F 또는 COCH<sub>2</sub>F<sub>2</sub>이거나, X와 R<sub>2</sub>가 함께 -COCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-의 옥사진환을 형성하는 치환기인 화합물과 다음 화학식 3의 화합물;

#### 화학식 3

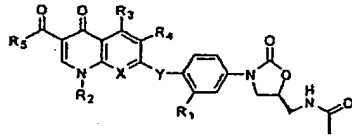


식 중, R<sub>1</sub>이 수소 또는 불소이며; R<sub>7</sub>이 다음 식 중에서 선택된 것이며:

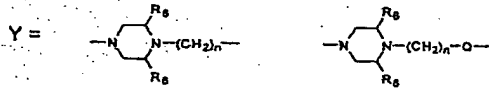


여기서, Q는 -CO-, -CH<sub>2</sub>-, -CHOH-, -CHOCH<sub>3</sub>-, -C=NOH- 또는 -C=NOCH<sub>3</sub>-이며; R<sub>6</sub>가 수소 또는 메틸기이며; n이 0, 1 또는 2인 화합물을 반응시키는 것으로 이루어지는, 다음 화학식 1을 갖는 퀴놀린 치환된 옥사졸리딘은 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법:

화학식 1



식 중,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  및 X가 상기한 바와 같으며; Y는 다음 식 중에서 선택된 것이며,

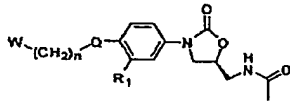


여기서, 옥사졸리디논과 퀴놀론핵 사이의 Y 치환기의 연결은 치환기들의 좌우 치환 위치의 표시 방향과 일치하고; Q,  $R_6$  및 n은 상기한 바와 같음.

청구항 6

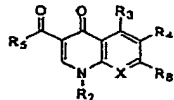
다음 화학식 4의 화합물:

화학식 4

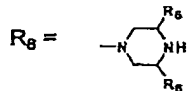


식 중,  $R_1$ 이 수소 또는 불소이며; Q가  $-CO-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CHO-$ ,  $-CHOCH_3-$ ,  $-C=NOH-$  또는  $-C=NOCH_3-$  이며; n이 0, 1 또는 2이며, W가 브롬, 염소 또는 메실, p-톨루엔설폰닐기인 화합물과 다음 화학식 5의 화합물:

화학식 5

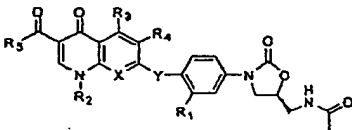


식 중,  $R_2$ 가 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, t-부틸, 사이클로프로필, 2-플루오로사이클로프로필, 2-플루오로페닐, 4-플루오로페닐 또는 2,4-디플루오로페닐이거나,  $R_2$ 와 X가 함께  $-CH(CH_3)CH_2OC-$ 의 옥사진환을 형성하는 치환기이며;  $R_3$ 가 수소, 아미노 또는 메틸기이며;  $R_4$ 가 수소 또는 불소이며;  $R_5$ 가 하이드록시, 아미노, N-메틸아미노, N,N-디메틸아미노, N-(2-하이드록시에틸)아미노, N-(2-하이드록시-1-메틸에틸)아미노 또는 N-모르폴리노이며; X가 질소, OH, OF, CC1, CCN, CCH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>, COCH<sub>2</sub>F 또는 COCHF<sub>2</sub>이거나, X와  $R_2$ 가 함께  $-COCH_2CH(CH_3)-$ 의 옥사진환을 형성하는 치환기이며;  $R_6$ 가 다음 식 중에서 선택된 것이며:

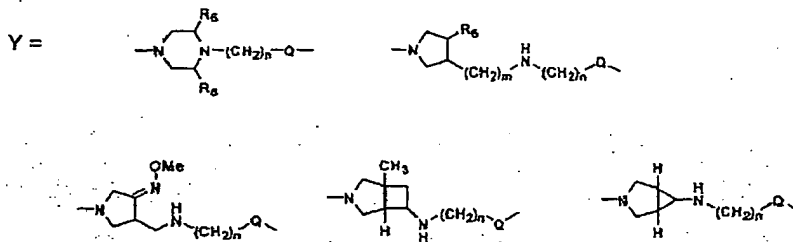


여기서,  $R_6$ 는 수소 또는 메틸기이며; m은 0, 1 또는 2인 화합물을 반응시키는 것으로 이루어지는, 다음 화학식 1을 갖는 퀴놀론 치환된 옥사졸리디논 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법:

화학식 1



식 중,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  및  $X$ 가 상기한 바와 같으며;  $Y$ 는 다음 식 중에서 선택된 것이며;



여기서, 옥사졸리딘과 퀴놀론핵 사이의  $Y$  치환기의 연결은 치환기들의 좌우 치환 위치의 표시 방향과 일치하고,  $Q$ ,  $R_5$  및  $n$ 은 상기한 바와 같음.

#### 청구항 7

제 5 항 또는 6 항에 있어서, 상기 화학식 1에서  $Q$ 가  $-CO-$ 인 화합물을 제조한 후에, 금속 촉매 하에서 수소 환원하여  $Q$ 가  $-CHOH-$ 인 화합물을 제조하는 것으로 이루어지는, 퀴놀론 치환된 옥사졸리딘은 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법.

#### 청구항 8

제 5 항 또는 6 항에 있어서, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 메탄올, 에탄올, 아세토니트릴, 물 및 그의 혼합 용매로 이루어진 군 중에서 선택된 유기 용매를 사용하여 반응을 수행하는 것으로 이루어지는, 퀴놀론 치환된 옥사졸리딘은 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법.

#### 청구항 9

제 5 항 또는 6 항에 있어서, 피리딘, 트리에틸아민, 1,8-디아자바이사이클로 [5.4.0]온데크-7-엔(DBU), 탄산칼륨 및 탄산나트륨으로 이루어진 군 중에서 선택된 염기를 사용하여 반응을 수행하는 것으로 이루어지는, 퀴놀론 치환된 옥사졸리딘은 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법.

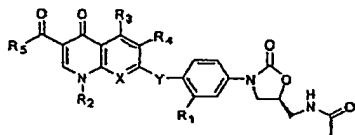
#### 청구항 10

제 5 항 또는 6 항에 있어서, 반응 온도가 20 내지 80 °C인 퀴놀론 치환된 옥사졸리딘은 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법.

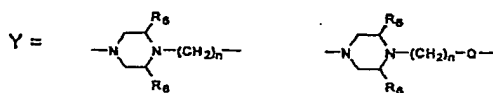
#### 청구항 11

약제학적으로 허용되는 담체와 함께, 활성성분으로서 항균 유효량의 다음 화학식 1을 갖는 퀴놀론 치환된 옥사졸리딘은 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 항균제 조성물:

#### 화학식 1



식 중,  $R_1$ 이 수소 또는 불소이며;  $R_2$ 가 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, *t*-부틸, 사이클로프로필, 2-플루오로사이클로프로필, 2-플루오로페닐, 4-플루오로페닐 또는 2,4-디플루오로페닐이거나,  $R_2$ 와  $X$ 가 함께  $-CH(CH_3)CH_2OC-$ 의 옥사진환을 형성하는 치환기이며;  $R_3$ 가 수소, 아미노 또는 메틸기이며;  $R_4$ 가 수소 또는 불소이며;  $R_5$ 가 하이드록시, 아미노, *N*-메틸아미노, *N,N*-디메틸아미노, *N*-(2-하이드록시에틸)아미노, *N*-(2-하이드록시-1-메틸에틸)아미노 또는 *N*-모르폴리노이며;  $X$ 가 질소,  $CH$ ,  $CF$ ,  $CCl$ ,  $CCN$ ,  $COCH_3$ ,  $COCH_2F$  또는  $COCH_2CF_3$ 이거나,  $X$ 와  $R_2$ 가 함께  $-COCH_2CH(CH_3)-$ 의 옥사진환을 형성하는 치환기이며;  $Y$ 가 다음 식 중에서 선택된 것이며,



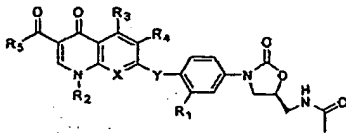
여기서, 옥사졸리딘과 퀴놀론핵 사이의  $Y$  치환기의 연결은 치환기들의 좌우 치환 위치의 표시 방향과 일치하고;  $Q$ 는  $-CO-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CHOH-$ ,  $-CHOCH_3-$ ,  $-C=NOH-$  또는  $-C=NOCH_3-$ 이며;  $R_5$ 는 수소 또는 메틸기이며;  $n$ 은 0, 1 또는 2임.

#### (57) 청구의 범위

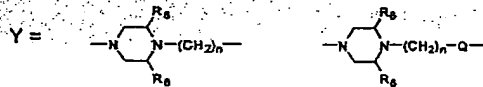
##### 청구항 1

다음 화학식 1을 갖는, 퀴놀론 치환된 옥사졸리디는 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염:

화학식 1



식 중, R<sub>1</sub>이 수소 또는 불소이며; R<sub>2</sub>가 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, t-부틸, 사이클로프로필, 2-플루오로사이클로프로필, 2-플루오로페닐, 4-플루오로페닐 또는 2,4-디플루오로페닐이거나, R<sub>2</sub>와 X가 함께 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC-의 옥사진환을 형성하는 치환기이며; R<sub>3</sub>가 수소, 아미노 또는 메틸기이며; R<sub>4</sub>가 수소 또는 불소이며; R<sub>5</sub>가 하이드록시, 아미노, N-메틸아미노, N,N-디메틸아미노, N-(2-하이드록시에틸)아미노, N-(2-하이드록시-1-메틸에틸)아미노 또는 N-모르폴리노이며; X가 질소, CH, CF, CCl, CCN, CCH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>, COCH<sub>2</sub>F 또는 COCHF<sub>2</sub>이거나, X와 R<sub>2</sub>가 함께 -COCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-의 옥사진환을 형성하는 치환기이며; Y는 다음 식 중에서 선택된 것이며,



여기서, 옥사졸리디는과 퀴놀론핵 사이의 Y 치환기의 연결은 치환기들의 좌우 치환 위치의 표시 방향과 일치하고; Q는 -CO-, -CH<sub>2</sub>-, -CHOH-, -CHOCH<sub>3</sub>-, -C=NOH- 또는 -C=NOCH<sub>3</sub>-이며; R<sub>6</sub>는 수소 또는 메틸기이며; n은 0, 1 또는 2임.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1 항에 있어서, Q가 -CO- 또는 -CHOH-로 이루어진, 퀴놀론 치환된 옥사졸리디는 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

7-[4-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산,

7-[4-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산,

7-[4-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산,

10-[4-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)-2-플루오로페닐)피페라지노]-9-플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]퀴놀린-6-카르복실산,

(3S)-10-[4-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)-2-플루오로페닐)피페라지노]-9-플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]퀴놀린-6-카르복실산,

7-[4-[2-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)페닐)-2-옥소에틸]피페라지노]-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산,

7-[4-[2-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)-2-옥소에틸]피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산,

7-[4-[2-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)페닐)-2-옥소에틸]피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산,

7-[4-[2-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)페닐)-2-하이드록시에틸]피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산 염산염,

7-[4-[2-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)페닐)-2-하이드록시이미노에틸]피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산,

10-[4-[2-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)페닐)-2-옥소에틸]피페라지노]-9-플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]퀴놀린-6-카르복실산,

7-[4-[3-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)페닐)-3-옥소프로필]피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산,

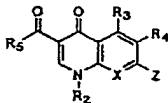
10-[4-[3-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)페닐)-3-옥소프로필]피페라지노]

-9-플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]-6-퀴놀린카르복실산,  
 N1-[(5S)-3-(4-{4-[8-사이클로프로필-3-플루오로-6-(모르폴리노카르보닐)-5-옥소-5,8-디하이드로[1,8]나프티리딘-2-일]피페라지노}-3-플루오로페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸란-5-일]메틸]아세트아미드,  
 N3-(2-하이드록시에틸)-7-[4-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복시아미드,  
 N3-(2-하이드록시에틸-1-메틸에틸)-7-[4-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복시아미드,  
 7-[4-(4-{(5S)-5-[(아세토아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}-2-벤조일)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산, 및  
 7-[4-(4-{(5S)-5-[(아세토아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}-2-플루오로벤조일)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산으로 이루어진 군 중에서 선택된, 퀴놀린 치환된 옥사졸리딘은 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 5

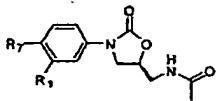
다음 화학식 2의 화합물:

#### 화학식 2

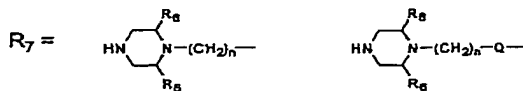


식 중, Z가 불소 또는 염소이며; R<sub>2</sub>가 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, t-부틸, 사이클로프로필, 2-플루오로사이클로프로필, 2-플루오로페닐, 4-플루오로페닐 또는 2,4-디플루오로페닐이거나, R<sub>2</sub>와 X가 함께 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC-의 옥사진환을 형성하는 치환기이며; R<sub>3</sub>가 수소, 아미노 또는 메틸기이며; R<sub>4</sub>가 수소 또는 불소이며; R<sub>5</sub>가 하이드록시, 아미노, N-메틸아미노, N,N-디메틸아미노, N-(2-하이드록시에틸)아미노, N-(2-하이드록시-1-메틸에틸)아미노 또는 N-모르폴리노이며; X는 질소, CH, CF, CCl, CCN, CCH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>, COCH<sub>2</sub>F 또는 COCHF<sub>2</sub>이거나, X와 R<sub>2</sub>가 함께 -COCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-의 옥사진환을 형성하는 치환기인 화합물과 다음 화학식 3의 화합물;

#### 화학식 3

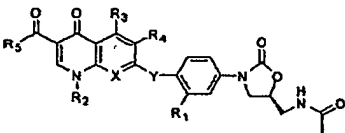


식 중, R<sub>1</sub>이 수소 또는 불소이며; R<sub>7</sub>이 다음 식 중에서 선택된 것이며:

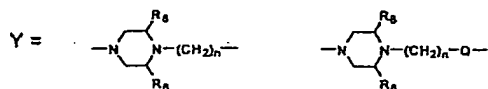


여기서, Q는 -CO-, -CH<sub>2</sub>-, -CHOH-, -CHOCH<sub>3</sub>-, -C=NOH- 또는 -C=NOCH<sub>3</sub>- 이며; R<sub>8</sub>가 수소 또는 메틸기이며; n이 0, 1 또는 2인 화합물을 반응시키는 것으로 이루어지는, 다음 화학식 1을 갖는 퀴놀린 치환된 옥사졸리딘은 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법:

#### 화학식 1



식 중, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 X가 상기한 바와 같으며; Y는 다음 식 중에서 선택된 것이며,

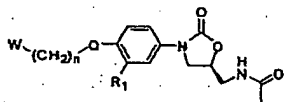


여기서, 옥사졸리딘과 퀴놀린 사이의 Y 치환기의 연결은 치환기들의 좌우 치환 위치의 표시 방향과 일치하고; Q, R<sub>8</sub> 및 n은 상기한 바와 같음.

청구항 6

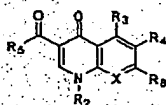
다음 화학식 4의 화합물:

화학식 4

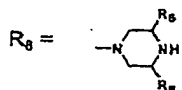


식 중, R<sub>1</sub>이 수소 또는 불소이며; Q가 -CO-, -CH<sub>2</sub>-, -CHO-, -CHOCH<sub>3</sub>-, -C=NOH- 또는 -C=NOCH<sub>3</sub>- 이며; n이 0, 1 또는 2이며, W가 브롬, 염소 또는 메실, p-톨루엔설폰닐기인 화합물과 다음 화학식 5의 화합물:

화학식 5

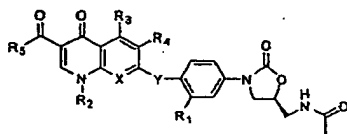


식 중, R<sub>2</sub>가 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, t-부틸, 사이클로프로필, 2-플루오로사이클로프로필, 2-플루오로페닐, 4-플루오로페닐 또는 2,4-디플루오로페닐이거나, R<sub>2</sub>와 X가 함께 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC-의 옥사진환을 형성하는 치환기이며; R<sub>3</sub>가 수소, 아미노 또는 메틸기이며; R<sub>4</sub>가 수소 또는 불소이며; R<sub>5</sub>가 하이드록시, 아미노, N-메틸아미노, N,N-디메틸아미노, N-(2-하이드록시에틸)아미노, N-(2-하이드록시-1-메틸에틸)아미노 또는 N-모르폴리노이며; X가 질소, CH, CF, CC1, CCN, CCH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>, COCH<sub>2</sub>F 또는 COCH<sub>2</sub>F<sub>2</sub>이거나, X와 R<sub>2</sub>가 함께 -COCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-의 옥사진환을 형성하는 치환기이며; R<sub>6</sub>가 다음 식 중에서 선택된 것이며:

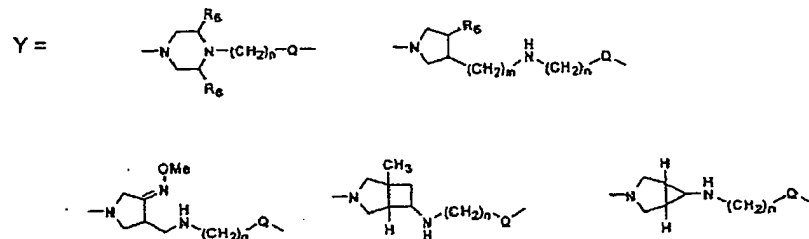


여기서, R<sub>6</sub>는 수소 또는 메틸기이며; m은 0, 1 또는 2인 화합물을 반응시키는 것으로 이루어지는, 다음 화학식 1을 갖는 퀴놀론 치환된 옥사졸리딘은 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법:

화학식 1



식 중, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 X가 상기한 바와 같으며; Y는 다음 식 중에서 선택된 것이며:



여기서, 옥사졸리딘은과 퀴놀론핵 사이의 Y 치환기의 연결은 치환기들의 좌우 치환 위치의 표시 방향과 일치하고, Q, R<sub>6</sub> 및 n은 상기한 바와 같음.

청구항 7

제 5 항 또는 6 항에 있어서, 상기 화학식 1에서 Q가 -CO-인 화합물을 제조한 후에, 금속 촉매 하에서 수소 환원하여 Q가 -CHO인 화합물을 제조하는 것으로 이루어지는, 퀴놀론 치환된 옥사졸리딘은 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법.

청구항 8

제 5 항 또는 6 항에 있어서, 디메틸포름아미드, 디메틸설포사이드, 메탄올, 에탄올, 아세트니트릴, 물 및 그의 혼합 용매로 이루어진 군 중에서 선택된 유기 용매를 사용하여 반응을 수행하는 것으로 이루어



지는, 퀴놀론 치환된 옥사졸리디는 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법.

청구항 9

제 5 항 또는 6 항에 있어서, 피리딘, 트리에틸아민, 1,8-디아자바이사이클로 [5.4.0]온데크-7-엔(DBU), 탄산칼륨 및 탄산나트륨으로 이루어진 군 중에서 선택된 염기를 사용하여 반응을 수행하는 것으로 이루어지는, 퀴놀론 치환된 옥사졸리디는 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법.

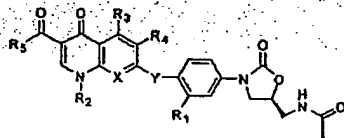
청구항 10

제 5 항 또는 6 항에 있어서, 반응 온도가 20 내지 80 °C인 퀴놀론 치환된 옥사졸리디는 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법.

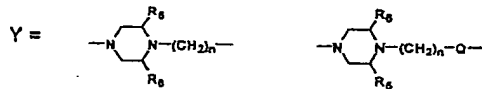
청구항 11

약제학적으로 허용되는 담체와 함께, 활성성분으로서 항균 유효량의 다음 화학식 1을 갖는 퀴놀론 치환된 옥사졸리디는 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 항균제 조성물:

화학식 1



식 중, R<sub>1</sub>이 수소 또는 불소이며; R<sub>2</sub>가 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, t-부틸, 사이클로프로필, 2-플루오로사이클로프로필, 2-플루오로페닐, 4-플루오로페닐 또는 2,4-디플루오로페닐이거나, R<sub>2</sub>와 X가 함께 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC-의 옥사진환을 형성하는 치환기이며; R<sub>3</sub>가 수소, 아미노 또는 메틸기이며; R<sub>4</sub>가 수소 또는 불소이며; R<sub>5</sub>가 하이드록시, 아미노, N-메틸아미노, N,N-디메틸아미노, N-(2-하이드록시에틸)아미노, N-(2-하이드록시-1-메틸에틸)아미노 또는 N-모르폴리노이며; X가 질소, CH, CF, CC1, CCN, CCH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>, COCH<sub>2</sub>F 또는 COCHF<sub>2</sub>이거나, X와 R<sub>2</sub>가 함께 -COCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-의 옥사진환을 형성하는 치환기이며; Y가 다음 식 중에서 선택된 것이며,



여기서, 옥사졸리디는과 퀴놀론핵 사이의 Y 치환기의 연결은 치환기들의 좌우 치환 위치의 표시 방향과 일치하고; Q는 -CO-, -CH<sub>2</sub>-, -CHOH-, -CHOCH<sub>3</sub>-, -C=NOH- 또는 -C=NOCH<sub>3</sub>- 이며; R<sub>6</sub>는 수소 또는 메틸기이며; n은 0, 1 또는 2임.